

Helicobacter pylori 일·이차 제균요법 실패 후 Moxifloxacin 포함 삼제병합요법 시도

서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소, 분당서울대학교병원 내과*, 한양대학교 의과대학 미생물학교실†

천재희 · 김나영* · 이동호* · 김진욱* · 황진혁* · 박영수* · 김정목* · 서승오 · 정현채 · 송인성

Trial of Moxifloxacin-containing Triple Therapy after Initial and Second-line Treatment Failures for *Helicobacter pylori* Infection

Jae Hee Cheon, M.D., Nayoung Kim, M.D.*, Dong Ho Lee, M.D.*,
Jin-Wook Kim, M.D.*, Jin-Hyeok Hwang, M.D.*, Young Soo Park, M.D.*,
Jung Mogg Kim, M.D.†, Seong O Suh, M.D., Hyun Chae Jung, M.D.,
and In Sung Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul;
Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital*, Seongnam;
Department of Microbiology and Institute of Biomedical Science, Hanyang University College of Medicine†, Seoul, Korea

Background/Aims: Proton-pump inhibitor (PPI)-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication is widely used with considerable failure rate. Bismuth-based, second-line therapy is also associated with failures in more than 20% of cases in Korea. Our aim was to evaluate the efficacy and tolerability of third-line therapy containing moxifloxacin as a rescue in Korea. **Methods:** The subjects consisted of 201 patients infected with *H. pylori*, who were treated with PPI-based therapy, 42 patients treated with bismuth-based after failure of initial PPI triple therapy, and 10 patients treated with moxifloxacin-containing triple therapy after failure of successive initial and second-line therapy. Eradication rate, compliance and side effect rates were compared. **Results:** The eradication rates of initial, second-line, and third-line therapy were as follows: 67.2%/83.3%, 54.8%/76.7%, 80.0%/88.9% by intention-to-treat and per protocol analysis, respectively. The compliance of patients for each treatment was 98.2%, 90.9%, 100%, respectively. The side effect rate was significantly higher in the bismuth triple therapy than in the PPI- or moxifloxacin-containing triple therapy ($p < 0.05$). **Conclusions:** Moxifloxacin-containing triple therapy shows high eradication rate with fewer side effects and good compliance. Thus, this regimen could be used as a rescue therapy. (Korean J Gastroenterol 2005;45:111-117)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Second-line therapy; Rescue therapy; Moxifloxacin

접수: 2004년 9월 4일, 승인: 2004년 12월 31일
연락처: 김나영, 463-707, 경기도 성남시 분당구 구미동 300번지
분당서울대학교병원 소화기내과
Tel: (031) 787-7008, Fax: (031) 787-4051
E-mail: nayoungkim49@empal.com

* 이 논문은 2004년도 분당서울대학교병원 선택연구비 지원에 의해 이루어진 것임.

Correspondence to: Nayoung Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul National University
Bundang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu
Seongnam 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-7008, Fax: +82-31-787-4051
E-mail: nayoungkim49@empal.com

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 감염은 만성 전정부 위염, 소화성 궤양, 점막연관림프조직형 위림프종 등의 가장 중요한 원인으로 알려져 *H. pylori* 제균이 이들 치료에 필수 요건이 되었다.¹ 현재 가장 널리 쓰이는 *H. pylori* 제균요법은 강력한 위산분비억제제인 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitor, PPI)에 2개의 항생제(amoxicillin, clarithromycin)를 추가하는 PPI 삼제병합요법이다. 이 요법의 제균율은 초창기에 효과적인 것으로 인정받았지만 항생제 내성률의 증가와 함께 제균율이 감소하여 국내외 보고에서 80-90% 정도로 그리 만족스러운 편이 아니어서 상당수의 환자들에게 2차 치료가 필요하다.^{2,3} 최근 Maastricht 2-2000 Consensus Report에서는 2차 치료로서 PPI와 bismuth가 포함된 사제요법이 추천되고 있다.⁴ 하지만 이 치료도 제균율이 70-80%에 머물러 아직 가장 적절한 2차 요법이 무엇인지에 대한 합의가 안된 상태이며^{5,6} 또한 국내에서 보고한 bismuth를 포함한 2차 삼제병합요법도 제균율이 78.6%로 사제요법과 비슷한 결과였다.⁷ 따라서 2차 요법을 시행한 20-30%의 환자들은 3차 구제치료가 필요한 상태이다.

Moxifloxacin은 최근에 개발된 광범위 fluoroquinolone 제제로 하루에 한 번 투여가 가능하고 비록 1차 제균 치료의 결

과이긴 하지만 moxifloxacin을 포함하는 삼제병합요법의 제균율이 90% 이상인 경우도 있다.^{8,9} 이에 저자들은 1차, 2차 제균치료에 실패한 환자들을 대상으로 moxifloxacin을 포함하는 삼제병합요법을 3차 제균요법으로 시행하여 제균율, 부작용, 환자 유순도를 평가하여, 이 치료법을 구제요법으로 사용할 수 있는지에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 6월부터 2004년 10월까지 분당서울대학교병원에 내원하여 상부위장관내시경검사에서 *H. pylori* 감염 진단을 받고 제균치료를 시행받은 221명의 환자들을 대상으로 하였다. 이 중 201명은 1차 PPI 삼제병합요법을 받았고, 이 치료에 제균이 실패한 환자 중 22명과 외부 병원에서 PPI 삼제병합요법을 받았으나 제균 실패가 확인된 20명의 환자 등 총 42명에게 2차 bismuth 삼제 또는 사제요법을 시행하였다. 또한 2차 bismuth 삼제 또는 사제요법으로 제균에 실패한 환자 10명을 대상으로 moxifloxacin을 포함하는 삼제요법으로 3차 구제요법을 시행하였다(Fig. 1).

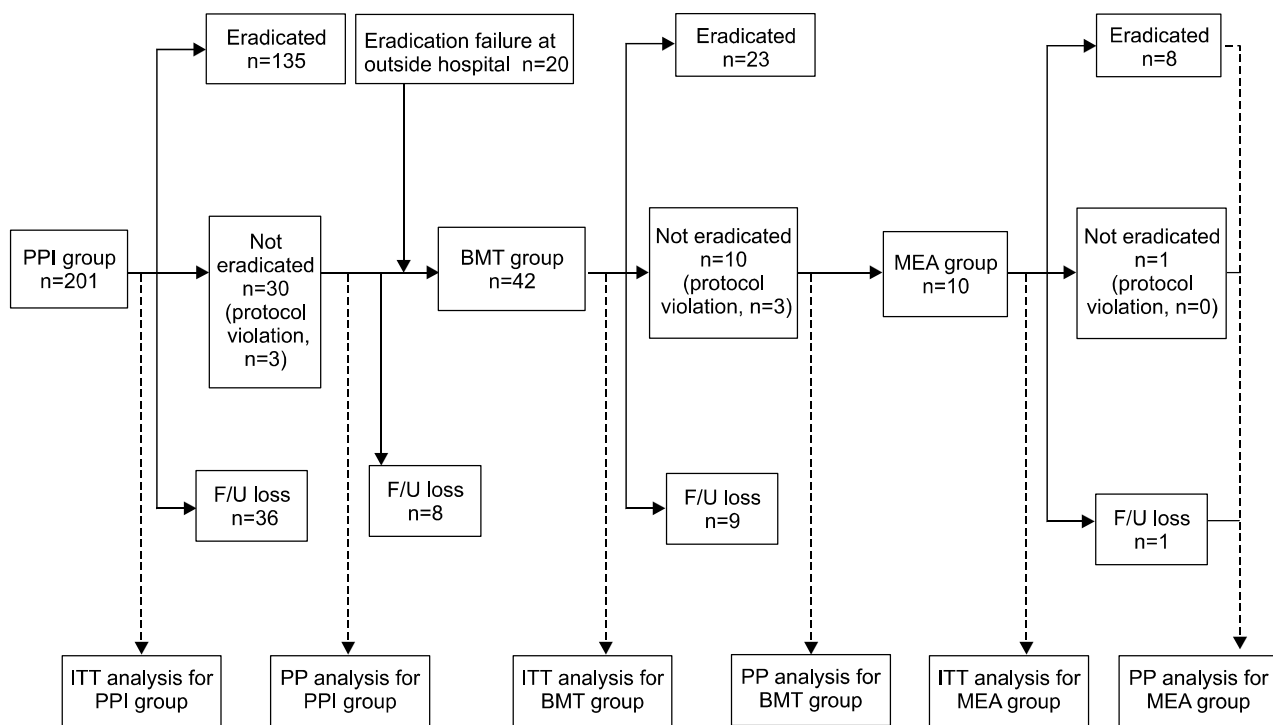


Fig. 1. Flow chart. This schematic flow chart shows the number of patients included in ITT and PP analysis.

F/U, follow-up; ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol; PPI, proton pump inhibitor+amoxicillin+clarithromycin; BMT, bismuth+(proton pump inhibitor)+metronidazole+tetracycline; MEA, moxifloxacin+esomeprazole+amoxicillin.

2. 방법

1) *H. pylori* 검사

H. pylori 검사는 유문륜에서 3 cm 이내의 전정부와 체부의 대만부에서 각각 3개의 조직으로 CLO 검사, Giemsa 염색을 시행하거나 ^{13}C 요소호기검사를 시행하여 어느 하나라도 양성인 경우 *H. pylori*에 감염되었다고 판정하였으며, 제균요법 후 PPI 또는 H_2 차단제를 끊고 적어도 3-4주 후에 시행한 3가지 검사 중 하나라도 양성인 경우를 제균에 실패한 것으로 간주하였다.

(1) 신속 요소분해효소검사(CLO test)

혈액이 섞이지 않도록 전정부와 체부에서 먼저 얻은 1점씩의 조직을 2개의 CLO 검사 kit에 각각 넣고 실온에서 20분, 1시간, 3시간, 24시간까지 관찰하여 조직을 넣은 부위부터 원래의 시약 색깔인 노란색이 빨간색으로 뚜렷이 변하는 시점을 기록했고 24시간까지 이러한 변화가 일어나는 경우를 양성으로 했다.

(2) Modified Giemsa 염색검사

전정부와 체부에서 2점씩의 조직을 얻어 포르말린에 고정한 후 modified Giemsa 염색을 시행하여 *H. pylori* 균이 관찰되는 경우를 양성으로 했다.

(3) ^{13}C 요소호기검사(^{13}C urea breath test)

적외분광분석장치를 사용하였으며 ^{13}C 요소 복용 전과 복용 20분 후에 $^{13}\text{CO}_2$ 를 측정하여 그 변화량인 $\Delta^{13}\text{C}$ 가 2.5‰ 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.

2) 제균요법

PPI 삼제병합요법은 *H. pylori* 감염 진단을 받은 소화성 궤양 또는 궤양 반흔, 위점막형성이상 또는 위암의 위점막 절제술 후, 위암의 가족력이 있는 환자 중 본인이 원하는 경우, 위암 수술 후, 만성 위염 환자 중 제균을 원하는 환자들을 대상으로 PPI 중 한 가지 약제, clarithromycin 500 mg과 amoxicillin 1.0 g을 1일 2회로 7일 간 투여하였다(PPI군). 사용한 PPI는 pantoprazole 40 mg, lansoprazole 30 mg, esomeprazole 20 mg, omeprazole 20 mg과 rabeprazole 20 mg을 사용하였으며, 1일 2회 투여하였다. PPI 삼제병합요법 후 제균에 실패하거나 부작용으로 제대로 투약하지 못한 경우이거나, 외부 병원에서 적절한 PPI 삼제병합요법으로 치료를 받았으나 제균 실패로 의뢰되었거나 분당서울대학교병원에서 시행한 검사에서 *H. pylori* 양성으로 제균 실패가 확인된 환자에서는 2차 치료로서 bismuth를 포함하는 삼제 또는 사제 병합요법을 투여하였다. Bismuth 삼제병합요법은 colloidal bismuth subcitrate 120 mg, tetracycline 500 mg, metronidazole 250 mg을 1일 4회로 7일 간 투여하였고, bismuth 사제 병합요법은 bismuth 삼제병합요법에 PPI를 PPI군과 같은 방법으

로 투여하였다(BMT군). Bismuth 삼제 또는 사제병합요법이 실패한 경우에는 3차 요법으로서 esomeprazole 20 mg, amoxicillin 1.0 g을 1일 2회 투여하였고, moxifloxacin은 400 mg을 1일 1회로 7일 간 투여하였다(MEA군).

3) 경과 관찰

각각의 제균요법 1주 후 병원을 방문하여 투약 정도와 부작용 유무를 확인하였고, 복약 정도가 85% 이상일 때 유순도가 좋았다고 분류하였다.

4) 통계 처리

연구 시작 시점에 intention-to-treatment (ITT) 분석으로 포함되었던 환자 중에서 추적 방문을 하지 않은 환자, 약제를 85% 미만으로 복용한 환자, *H. pylori* 제균 여부에 대한 검사를 시행하지 않은 환자, 허용되지 않은 약제를 복용한 환자는 per-protocol (PP) 분석에서 제외하였다.

H. pylori 제균을 비교 분석을 위해 χ^2 test를 시행하였고 p값이 0.05 미만일 때 통계 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. 1차 PPI군의 임상 특성 및 치료 성적

1차 PPI군에서 총 201명의 환자들을 치료하였으나 제균

Table 1. Characteristics of Each Treatment Group

	PPI group	BMT group	MEA group
No. of cases	165	33	9
Diseases			
Peptic ulcer or peptic ulcer scar	133	27	7
Gastric dysplasia, cancer	18	2	1
Non-ulcer dyspepsia or family member of gastric cancer	14	4	1
Age (yr)	54.6±12.7	53.2±11.8	52.2±13.9
Sex (M:F)	102:63 (1.6:1)	18:15 (1.2:1)	4:5 (0.8:1)
Smoking	39 (23.6%)	10 (30.3%)	1 (11.1%)
Alcohol	64 (38.8%)	10 (30.3%)	2 (22.2%)
NSAIDs	12 (7.3%)	2 (6.1%)	2 (22.2%)

PPI, proton pump inhibitor+amoxicillin+clarithromycin; BMT, bismuth+(proton pump inhibitor)+metronidazole+tetracycline; MEA, moxifloxacin+esomeprazole+amoxicillin; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Table 2. *Helicobacter Pylori* Eradication Rates in Each Treatment Group

	PPI group	BMT group	MEA group
ITT	67.2% (135/201)	54.8% (23/42)	80.0% (8/10)
PP	83.3% (135/162)	76.7% (23/30)	88.9% (8/9)

ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol; PPI, proton pump inhibitor+amoxicillin+clarithromycin; BMT, bismuth+(proton pump inhibitor)+metronidazole+tetracycline; MEA, moxifloxacin+esomeprazole+amoxicillin.

여부를 알 수 있었던 환자는 165명(82.1%)이었고 나머지 36명(17.9%)에서는 추적관찰이 이루어지지 않아 제균 여부를 알 수 없었다. 제균 여부를 알 수 있었던 165명의 임상 특성을 요약하면 Table 1과 같다. 환자의 평균 연령은 54.6±12.7세였고, 최소 연령은 16세, 최고령은 84세였다. 남자 102명, 여자 63명으로 남녀 비는 1.6:1이었다. 흡연력, 음주력, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 복용력은 각각 39명(23.6%), 64명(38.8%), 12명(7.3%)에서 있었다. PPI는 pantoprazole이 65명(39.4%), lansoprazole이 30명(18.2%), esomeprazole이 46명(27.9%), omeprazole이 23명(13.9%), rabeprazole이 1명(0.6%)에서 사용되었다. 질환별로 분류하면 양성 위궤양 53명(32.1%), 십이지장궤양 35명(21.2%), 양성 위궤양이나 십이지장궤양 흔적 45명(27.3%), 위점막형성이상이나 위암 18명(10.9%), 위암 가족이나 기능성 위장장애 14명(8.5%)이었다.

1차 PPI군의 치료 후 제균율의 분석 결과 ITT 분석에서는 201명 중에서 135명에서 제균되어 67.2%의 제균율을 보였다. 제균 여부를 알 수 있었던 165명 가운데 약제 복용 유순도가 좋았던 162명 중 135명에서 제균되었다(83.3%)(Fig. 1, Table 2). 성별과 흡연, 음주, NSAIDs 복용력은 제균율에 영향을 주지 못했다($p=0.065$, $p=0.353$, $p=0.839$, $p=0.459$). 사용된 PPI에 따른 제균율의 차이는 pantoprazole을 사용한 군에서 65명 중 52명(80.0%), lansoprazole이 30명 중 23명(76.7%), esomeprazole이 46명 중 39명(84.8%), omeprazole이 23명 중 20명(87.0%), rabeprazole이 1명 중 1명(100%)에서 제균되어 사용된 PPI에 따른 제균율의 차이는 1명에서만 시행한 rabeprazole을 제외한 분석에서 통계 유의성은 없었다($p=0.717$). 질환별 제균율을 분석한 결과 양성 위궤양 환자 53명 중 43명(81.1%), 십이지장궤양 환자 35명 중 30명(85.7%), 양성 위궤양이나 십이지장궤양 흔적 45명 중 32명(71.1%), 위점막형성이상이나 위암 18명 중 17명(94.4%), 위암 가족이나 기능성 위장장애 14명 중 13명(92.9%)이었다.

2. 2차 BMT군의 임상 특성 및 치료 성적

1차 PPI군에서 제균되지 않은 30명의 환자 중 22명과 외부 병원에서 1차 PPI 삼제병합요법을 시행하였으나 제균되지 않은 환자 20명 등 총 42명의 환자를 대상으로 2차 BMT 삼제 또는 사제병합요법을 시행하였다. 이 중 제균 여부를 알 수 있었던 환자는 33명(78.6%)이었고, 9명(21.4%)에서는 추적관찰이 이루어지지 않아 제균 여부를 알 수 없었다. 제균 여부를 알 수 있었던 33명의 임상 특성을 요약하면 Table 1과 같다. 환자의 평균 연령은 53.2±11.8세였고, 최소 연령은 24세, 최고령은 71세였다. 남자 18명, 여자 15명으로 남녀 비는 1.2:1이었다. 흡연력, 음주력, NSAIDs 복용력은 각각 10명(30.3%), 10명(30.3%), 2명(6.1%)에서 있었다. 질환별로 분류하면 양성 위궤양 4명(12.1%), 십이지장 궤양 9명(27.3%), 양성 위궤양이나 십이지장궤양 흔적 14명(42.4%), 위점막형성이상이나 위암 2명(6.1%), 위암 가족이나 기능성 위장장애 4명(12.1%)이었다.

2차 BMT군의 치료 후 제균율의 분석 결과 ITT 분석에서는 42명 중에서 23명이 제균되었고(54.8%), 제균 여부를 알 수 있었던 33명 가운데 약제 복용 유순도가 좋았던 30명 중 23명이 제균되었다(76.7%)(Fig. 1, Table 2). 성별과 흡연, 음주, NSAIDs 복용력은 제균율에 영향을 주지 못했다($p=0.730$, $p=0.980$, $p=0.424$, $p=0.085$). BMT 삼제요법은 33명 중 26명에게 시행되어 18명에서 제균되었고(69.2%), BMT 사제요법은 7명 중 5명에서 제균되어(71.4%) 두 군 사이에 제균율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.911$). 질환별 제균율을 분석한 결과 양성 위궤양 환자 4명 중 3명(75.0%), 십이지장궤양 환자 9명 중 7명(77.8%), 양성 위궤양이나 십이지장궤양 흔적 14명 중 10명(71.4%), 위점막형성이상이나 위암 2명 중 1명(50.0%), 위암 가족이나 기능성 위장장애 4명 중 2명(50.0%)이 제균되었다.

3. 3차 MEA군의 임상 특성과 치료 성적

2차 BMT군에서 제균되지 않은 10명의 환자에게 3차 MEA 삼제요법을 시행하였다. 이 중 제균 여부를 알 수 있었던 환자는 9명(90.0%)이었고, 1명(10.0%)에서는 추적관찰이 이루어지지 않아 제균 여부를 알 수 없었다. 제균 여부를 알 수 있었던 9명의 임상 특성을 요약하면 Table 1과 같다. 환자의 평균 연령은 52.2±13.9세였고, 최소 연령은 39세, 최고령은 77세였다. 남자 4명, 여자 5명으로 남녀 비는 0.8:1이었다. 흡연력, 음주력, NSAIDs 복용력은 각각 1명(11.1%), 2명(22.2%), 2명(22.2%)에서 있었다. 질환별로 분류하면 양성 위궤양 3명(33.3%), 십이지장궤양 2명(22.2%), 양성 위궤양이나 십이지장궤양 흔적 2명(22.2%), 위점막형성이상 1명(11.1%), 기능성 위장장애 1명(11.1%)이었다.

Table 3. The Adverse Events in Each Treatment Group

Adverse events	PPI group (n=165)	BMT group* (n=33)	MEA group (n=9)
Taste disturbance	10 (6.1%)	1 (3.0%)	-
Epigastric discomfort or dyspepsia	2 (1.2%)	6 (18.2%)	-
Nausea or vomiting	2 (1.2%)	1 (3.0%)	-
Facial flushing or spasm	-	2 (6.1%)	-
Diarrhea	1 (0.6%)	-	-
Chest tightness	-	1 (3.0%)	-
Dizziness	2 (1.2%)	-	-
Myalgia	1 (0.6%)	-	-
Constipation	-	1 (3.0%)	-
Total	18 (10.9%)	12 (36.4%)*	0 (0%)

* The adverse events were more common in BMT group than in PPI group or in MEA group ($p=0.001$, $p=0.040$).

PPI, proton pump inhibitor+amoxicillin+clarithromycin; BMT, bismuth+(proton pump inhibitor)+metronidazole+tetracycline; MEA, moxifloxacin+esomeprazole+amoxicillin.

3차 MEA군의 치료 후 제균율 분석 결과 ITT 분석에서는 10명 중 8명에서 제균되어 80.0%의 제균율을 보였다. 제균 여부를 알 수 있었던 9명 모두 약제 복용 유순도가 좋았고 9명 중 8명에서 제균되어 88.9%의 제균율을 보였다(Fig. 1, Table 2). 질환별 제균율을 분석한 결과 양성 위궤양 환자 3명 중 3명, 십이지장궤양 환자 2명 중 2명, 양성 위궤양이나 십이지장궤양 반흔 1명 중 0명, 위점막형성이상이나 위암 1명 중 1명, 위암 가족이나 기능성 위장장애 1명 중 1명이 제균되었다.

4. 유순도 및 부작용

PPI군 중 추적관찰이 가능했던 165명의 환자 중에 약제에 대한 유순도는 약 부작용으로 투약 중단한 2명과 부작용은 없었으나 약제 복용률이 85%가 되지 않은 1명, 총 3명에서 약제 복용을 중단하여 98.2% (162/165)이었고, BMT군에서는 33명 중 3명에서 부작용으로 약제 복용을 중단하여 90.9% (30/33)이었고, MEA군에서는 9명 중 9명 모두 약제 복용의 중단이 없어서 유순도는 100% (9/9)이었다.

PPI군에서 가장 빈번하게 발생한 부작용은 미각 이상(6.1%)이었고, 다음으로 심와부 불쾌감(1.2%), 오심 또는 구토(1.2%), 어지러움(1.2%)이 흔한 부작용이었다. BMT군에서는 상복부 불쾌감이나 통증이 가장 흔한 부작용이었으며(18.2%), 다음으로는 안면 홍조나 경련(6.1%), 오심(3.0%), 미각 이상(3.0%), 흉부 압박감(3.0%), 변비(3.0%)가 부작용으로 나타나 각각 PPI군, MEA군에 비해 부작용의 빈도가 높

았다($p=0.001$, $p=0.040$). MEA군에서 부작용이 발생한 예는 1예도 없었다(Table 3).

고 찰

이번 연구의 결과에서 1차 PPI 삼제병합요법의 제균율은 ITT/PP 분석 결과 67.2%/83.3%이었고 2차 BMT 삼제 또는 사제병합요법의 제균율은 54.8%/76.7%이었다. 이 결과는 기존의 연구들이 보고한 86-90%, 76-88%와 큰 차이가 없거나 약간 낮은 편이고¹⁰ 저자들이 이전에 발표한 결과와도 비슷하였다.⁷ 이 결과에서도 나타났듯이 2차 BMT 삼제 또는 사제요법의 제균 실패율은 metronidazole의 내성률이 높은 우리나라에서 20% 이상으로 비교적 높은 편이다.^{11,12} 또한 2차 BMT 삼제 또는 사제병합요법은 항생제 내성을 포함하는 낮은 제균율 이외에도 복용 횟수가 잦고 부작용이 많아 환자 유순도가 낮은 것이 문제이다. 1997년 아시아-태평양 Consensus report에서 제시된 이상적인 제균치료는 제균율이 ITT 분석으로는 80% 이상, PP 분석으로는 90% 이상이 되어야 하는데,¹³ 최근 Maastricht 2-2000 Consensus Report에서 2차 치료로서 추천된 PPI와 bismuth가 포함된 사제요법의 제균율이 이번 연구와 기존의 국내 연구 결과에서 70-80%에 머물러 있다는 점을 생각하면^{11,12} 적어도 우리나라에서는 아직 가장 적절한 2차 요법이 무엇인지에 대한 합의가 안된 상태이다. 따라서 아직도 2차 제균요법에 실패하는 20-30%의 환자에게 대해서는 3차 구제요법이 필요한 상태이며 총체적으로는 BMT 사제요법보다 우수한 2차 제균요법의 수립이 필요한 상태이다.

Moxifloxacin은 최근 개발된 광범위 fluoroquinolone 제제로 비록 1차 제균치료의 결과이긴 하지만 moxifloxacin을 포함하는 삼제병합요법의 제균율이 90% 이상이다.^{8,9,14} Moxifloxacin은 다른 fluoroquinolone 제제보다 중추신경계 독성이나 광독성이 적고 복용 방법이 경구 투여로 1일 1회로 환자의 유순도가 높으며 다른 약제와 상호작용이 적은 장점을 가지고 있다. 또한 고령이나 신장장애, 간장애가 있어도 용량 조절이 필요없고 실험실 연구에서도 levofloxacin보다 항생제 내성 출현 빈도가 낮아서 *H. pylori* 삼제 치료의 구성 항생제로 사용해 볼 만하겠다.⁷ 하지만 이런 여러 장점에도 불구하고 아직 moxifloxacin을 2차 또는 3차 구제요법으로 사용한 연구는 없었다. 한편 amoxicillin은 여러 연구에서 위점막 분비가 잘 되어 *H. pylori* 제균에 좋은 조건을 갖고 있고, 비교적 항생제 내성률이 낮다.^{15,16} 또한 1차 또는 2차 치료로 사용되어도 항생제 내성 출현 빈도가 낮아¹⁷ amoxicillin이 1차 치료에 사용되어 실패한 경우라도 2차 치료에 다시 사용하는 경우 높은 제균율을 보인다. 이에 착안한 저자들은 1차, 2차 제균치료에 실패한 환자들을 대상으로 PPI에 moxifloxacin과 amoxicillin을 포함하는 삼제병합요법을 3차 제균요

법으로 시행하여 제균율, 부작용과 환자 유순도를 평가하여 3차 구제요법으로 사용할 수 있는지에 대해 알아보고자 하였다. 그 결과 이 삼제요법은 비록 적은 환자 수이지만 매우 높은 제균율을 보였고, 부작용의 예가 전혀 없었으며, 복용이 간편하여 환자의 유순도가 높았다. 따라서 moxifloxacin을 포함하는 3차 병용요법은 1차, 2차 제균치료에 실패한 경우 구제요법으로서의 역할을 담당할 수 있을 것으로 생각된다.

Moxifloxacin 이외에 3차 구제요법의 약제로 현재 연구되고 있는 약은 rifamycin S의 유도체이며 항비정형결핵 약제로 사용되는 rifabutin이 있다. 이 약제는 3차 구제요법으로 사용하였을 때 86-92%의 좋은 제균율을 보이나, 가격이 비싸고 혈액 부작용과 결핵균에 대한 내성 때문에 특히 우리나라처럼 결핵의 발생률이 높은 나라에서 2차 치료에 사용하기엔 무리가 있고, 여러 차례 시도한 제균치료에 실패한 경우에 구제요법으로 사용되어야 한다.^{18,19}

추가로 이번 연구 결과 1차 제균치료에 사용되었던 PPI의 종류에 따른 제균율의 차이는 없었다. PPI 제제는 위내 pH를 증가시켜 그 자체로 *H. pylori*의 억제 능력이 있는 이외에도 clarithromycin 같은 위내 산성도의 영향을 많이 받는 항생제의 안정성을 높여 항생제의 활성도를 증가시킨다.²⁰ 또 PPI는 간에서 사이토크롬 P450의 동위효소인 CYP2C19를 통하여 대사되고 그 대사 과정은 PPI의 종류에 따라 차이가 있다.²¹ 따라서 PPI 종류에 따라 위산 분비 억제 능력이 다르고, 대사 속도의 차이가 있을 수 있으므로 이론적으로 제균치료에 사용한 PPI에 따른 제균율의 차이가 있을 수 있다. 하지만 최근의 보고들은 이번 연구 결과와 유사하게 임상에서는 PPI 제제의 종류에 상관없이 비슷한 제균율을 보인다.^{22,23} 뿐만 아니라 환자들의 CYP2C19의 유전 다형성도 제균율에 영향을 미치지 않고 항생제의 내성 정도가 제균율에 영향을 준다.²⁴ 결과적으로 이번 연구 결과로 PPI 제제의 종류는 제균율에 영향을 미치지 않는다는 기존의 보고들을 확인할 수 있었다.

결론적으로 이번 연구 결과 제균치료에 있어 1차 PPI 제균요법과 2차 BMT 제균요법은 비교적 낮은 제균율을 보였으며 특히 2차 BMT 제균요법은 비교적 높은 부작용 빈도와 낮은 유순도로 인해 제균율이 더 낮았다. Moxifloxacin을 포함하는 3차 삼제요법은 높은 제균율과 낮은 부작용 빈도, 높은 환자 유순도로 3차 구제요법으로 사용할 수 있을 것으로 생각한다. 이 치료법이 2차 제균치료로서의 가능성은 있으나 아직 대상 환자 수가 적어서 이 연구 결과만 가지고 기존의 2차 치료의 대안이 될 수 있는지는 불확실하므로 향후 추가 연구로 이를 증명해야 하겠다.

요 약

목적: 우리나라에서 *H. pylori*를 제균하기 위해 사용하는 프로톤펌프억제제 삼제요법과 bismuth 삼제 또는 사제요법의 제균 실패율은 약 15-20%로 적지 않다. 이번 연구의 목적은 1차, 2차 제균요법의 제균율을 분석하고, 3차 요법으로 프로톤펌프억제제와 moxifloxacin, amoxicillin의 병합요법을 사용하여 *H. pylori* 제균율과 부작용, 유순도를 평가하여 3차 구제요법으로서의 역할을 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 분당서울대학교병원에서 진단받은 201명의 *H. pylori* 양성인 환자들을 대상으로 PPI와 amoxicillin, clarithromycin을 포함하는 삼제병합요법을 실시하였고(PPI군), 제균에 실패한 42명의 환자들을 대상으로 bismuth, metronidazole, tetracycline을 포함하는 2차 BMT 삼제병합요법 또는 PPI를 추가하여 사제병합요법을 실시하였다(BMT군). 또한 2차 제균요법에도 실패한 10명의 환자들을 대상으로 moxifloxacin, esomeprazole, amoxicillin을 포함하는 삼제병합요법으로(MEA군) 구제요법을 실시하고 제균율, 부작용과 환자 유순도를 분석하였다. **결과:** PPI군, BMT군, MEA군의 제균율은 intention-to-treat 분석에서 각각 67.2%, 54.8%, 80.0%였고, per-protocol 분석에서 83.3%, 76.7%, 88.9%였다. 또한 환자 유순도는 각각 98.2%, 90.9%, 100%였고, 부작용의 빈도는 BMT군에서 다른 두 군보다 의미 있게 높았다($p < 0.05$). **결론:** 1차 PPI 삼제병합요법, 2차 BMT 삼제 또는 사제병합요법의 제균 실패율은 각각 15%와 20% 이상이었다. 반면 moxifloxacin을 포함하는 삼제병합요법은 제균율이 높고, 부작용이 없었으며, 환자 유순도가 좋아 1차, 2차 *H. pylori* 제균 실패시 3차 구제요법으로 사용할 수 있을 것이다.

색인단어: *Helicobacter pylori*, 2차 치료, 구제요법, Moxifloxacin

참고문헌

1. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002;347:1175-1186.
2. Ko JJ, Kim NY, Oh JH, et al. Triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer. Korean J Gastroenterol 1998;31:605-614.
3. Perri F, Qasim A, Marras L, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2003;8:53-60.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-180.
5. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: *Helicobacter pylori*

- “rescue” regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1047-1057.
6. Boixeda D, Bermejo F, Martin-De-Argila C, et al. Efficacy of quadruple therapy with pantoprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole as rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1457-1460.
7. Kim NY, Lim SH, Lee GH, et al. Retreatment of *Helicobacter pylori* infection with triple therapy after initial treatment failure. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:195-203.
8. Di Caro S, Ojetti V, Zocco MA, et al. Mono, dual and triple moxifloxacin-based therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:527-532.
9. Nista EC, Carloni E, Candelli M, et al. Moxifloxacin-based anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter* 2003;8(abstr): 462A-463A.
10. Van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature. *Helicobacter* 1996;1:6-19.
11. Mun GH, Hahm JS, Ryu KH, et al. Metronidazole resistance and the eradication of *Helicobacter pylori*. *Korean J Gastrointest Endosc* 1998;18:847-852.
12. Kim NY, Lim CN, Lim SH, et al. Establishment of an *Helicobacter pylori*-eradication regimen in consideration of drug resistance, recrudescence and reinfection of *Helicobacter pylori*. *Korean J Med* 1999;56:279-291.
13. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1-12.
14. Nista EC, Cazzato IA, Franceschi F, et al. First-line treatment for eradication: new moxifloxacin based strategies. *Gastroenterology* 2003;124(abstr):359A.
15. Kim JJ, Reddy R, Lee M, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2001;47: 459-461.
16. Kato S, Fujimura S, Udagawa H, et al. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2002;40:649-653.
17. Cammarota G, Martino A, Pirozzi G, et al. High efficacy of 1-week doxycycline- and amoxicillin-based quadruple regimen in a culture-guided, third-line treatment approach for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19: 789-795.
18. Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two “rescue” therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:58-62.
19. Wong WM, Gu Q, Lam SK, et al. Randomized controlled study of rabeprazole, levofloxacin and rifabutin triple therapy vs. quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:553-560.
20. Peterson WL. The role of antisecretory drugs in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:21-25.
21. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:9-28.
22. Ryu JK, Park SJ. Efficacy of rabeprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:165-170.
23. Altintas E, Sezgin O, Ulu O, Aydin O, Camdeviren H. Maastricht 2 treatment scheme and efficacy of different proton pump inhibitors in eradicating *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2004;10:1656-1658.
24. Miki I, Aoyama N, Sakai T, et al. Impact of clarithromycin resistance and CYP2C19 genetic polymorphism on treatment efficacy of *Helicobacter pylori* infection with lansoprazole- or rabeprazole-based triple therapy in Japan. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:27-33.